

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF: Véronique CHEVALIER et al

GAU:

SERIAL NO: New Application

EXAMINER:

FILED: Herewith

FOR: COMPOSITION BASED ON N-CHOLESTERYLOXYCARBONYL-4-PARA-AMINOPHENOL  
AND HYDROQUINONE OR ONE OF ITS DERIVATIVES

REQUEST FOR PRIORITY

ASSISTANT COMMISSIONER FOR PATENTS  
WASHINGTON, D.C. 20231

SIR:

- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Application Serial Number, filed, is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §120.
- ☐ Full benefit of the filing date of U.S. Provisional Application Serial Number, filed, is claimed pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119(e).
- ☒ Applicants claim any right to priority from any earlier filed applications to which they may be entitled pursuant to the provisions of 35 U.S.C. §119, as noted below.

In the matter of the above-identified application for patent, notice is hereby given that the applicants claim as priority:

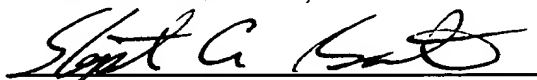
<u>COUNTRY</u>	<u>APPLICATION NUMBER</u>	<u>MONTH/DAY/YEAR</u>
France	0001915	02/16/2000

Certified copies of the corresponding Convention Application(s)

- ☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee
- ☐ were filed in prior application Serial No. filed
- ☐ were submitted to the International Bureau in PCT Application Number .  
Receipt of the certified copies by the International Bureau in a timely manner under PCT Rule 17.1(a) has been acknowledged as evidenced by the attached PCT/IB/304.
- ☐ (A) Application Serial No.(s) were filed in prior application Serial No. filed ; and  
(B) Application Serial No.(s)
- ☐ are submitted herewith
- ☐ will be submitted prior to payment of the Final Fee

Respectfully Submitted,

OBLON, SPIVAK, McCLELLAND,  
MAIER & NEUSTADT, P.C.



Norman F. Oblon  
Registration No. 24,618

Stephen G. Baxter, Ph.D.  
Registration No. 32,884



22850

# BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION



## COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **23 JAN. 2001**

Pour le Directeur général de l'Institut  
national de la propriété industrielle  
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT  
NATIONAL DE  
LA PROPRIÉTÉ  
INDUSTRIELLE

SIEGE  
26 bis, rue de Saint Petersburg  
75800 PARIS cedex 08  
Téléphone : 01 53 04 53 04  
Télécopie : 01 42 93 59 30  
<http://www.inpi.fr>

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 260899

REMISE DES COPIES DATE <b>16 FEV 2000</b> LIEU <b>75 INPI PARIS</b> N° D'ENREGISTREMENT <b>0001915</b> NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE PAR L'INPI <b>16 FEV. 2000</b>		Réservé à l'INPI <b>1</b> NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE L'OREAL - D.P.I. Emmanuelle RENARD 6, rue Bertrand Sinholle 92585 CLICHY CEDEX	
Vos références pour ce dossier (facultatif) OA00027/ER			
Confirmation d'un dépôt par télécopie <input type="checkbox"/> N° attribué par l'INPI à la télécopie			
<b>2 NATURE DE LA DEMANDE</b>		Cochez l'une des 4 cases suivantes	
Demande de brevet		<input checked="" type="checkbox"/>	
Demande de certificat d'utilité		<input type="checkbox"/>	
Demande divisionnaire		<input type="checkbox"/>	
Demande de brevet initiale		N°	Date
ou demande de certificat d'utilité initiale		N°	Date
Transformation d'une demande de brevet européen		<input type="checkbox"/>	Date
Demande de brevet initiale		N°	Date
<b>3 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)</b> Composition à base N-cholestéryloxy-carbonyl-4-para-aminophénol et d'hydroquinone ou l'un de ses dérivés.			
<b>4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ</b> OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE		Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° Pays ou organisation Date N° <input type="checkbox"/> S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»	
<b>5 DEMANDEUR</b> Nom ou dénomination sociale Prénoms Forme juridique N° SIREN Code APE-NAF		<input type="checkbox"/> S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite» L'OREAL S.A. 14, rue Royale 75008 PARIS FRANCE FRANÇAISE N° de téléphone (facultatif) N° de télécopie (facultatif) Adresse électronique (facultatif)	

DÉPARTEMENT DES BREVETS

26 bis, rue de Saint Pétersbourg  
75800 Paris Cedex 08

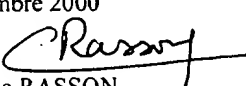
Téléphone : 01 53 04 53 04 Télécopie : 01 42 93 59 30

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° ... / ...

(Si le demandeur n'est pas l'inventeur ou l'unique inventeur)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 W / 260899

Vos références pour ce dossier (facultatif)		OA00027/ER	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		0001915	
<b>TITRE DE L'INVENTION</b> (200 caractères ou espaces maximum) Composition à base de N-cholestéryloxy-carbonyl-4-para-aminophénol et d'hydroquinone ou l'un de ses dérivés.			
<b>LE(S) DEMANDEUR(S) :</b> L'OREAL 14, rue Royale 75008 PARIS FRANCE			
<b>DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :</b> (Indiquez en haut à droite «Page N° 1/1». S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez un formulaire identique et numérotez chaque page en indiquant le nombre total de pages).			
Nom		CHEVALIER	
Prénoms		Véronique	
Adresse	Rue	55, Clairière du Parc	
	Code postal et ville	94440	VILLECRESNES
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom		PHAM	
Prénoms		Dang Man	
Adresse	Rue	9, boulevard Louis Boon	
	Code postal et ville	94370	SUCY-EN-BRIE
Société d'appartenance (facultatif)			
Nom			
Prénoms			
Adresse	Rue		
	Code postal et ville		
Société d'appartenance (facultatif)			
<b>DATE ET SIGNATURE(S)</b> <b>DU (DES) DEMANDEUR(S)</b> <b>OU DU MANDATAIRE</b> (Nom et qualité du signataire) 20 décembre 2000  Catherine RASSON			

l'hydroquinone et ses dérivés, en particulier ses éthers tels que le monométhyléther et le monoéthyléther d'hydroquinone. Ces composés, bien qu'ils présentent une efficacité certaine, ne sont malheureusement pas exempts d'effets secondaires du fait de la toxicité qu'ils entraînent, ce qui peut rendre leur emploi délicat, voire dangereux. Cette

- 5 toxicité provient de ce qu'ils interviennent sur des mécanismes fondamentaux de la mélanogénèse en tuant des cellules qui risquent alors de perturber leur environnement biologique et qui par conséquent obligent la peau à les évacuer en produisant des toxines.
- 10 Ainsi l'hydroquinone, dont l'emploi est d'ailleurs limité légalement en Europe à une concentration de 2 %, est un composé particulièrement irritant et cytotoxique pour le mélanocyte, dont le remplacement, total ou partiel est envisagé par de nombreux auteurs.
- 15 L'utilisation de substances dépigmentantes topiques inoffensives présentant une bonne efficacité est tout particulièrement recherchée en vue de traiter les hyperpigmentations régionales par hyperactivité mélanocytaire telles que les mélasmas idiopathiques, survenant lors de la grossesse ("masque de grossesse" ou chloasma) ou d'une contraception oestro-progestative, les hyperpigmentations localisées par hyperactivité
- 20 et prolifération mélanocytaire bénigne telles que les taches pigmentaires séniles dites lentigo actiniques, les hyperpigmentations accidentelles telles que la photosensibilisation et la cicatrisation post-lésionnelle, ainsi que certaines leucodermies telles que le vitiligo. Pour ces dernières hyperpigmentations, à défaut de pouvoir repigmenter la peau lésée, on achève de dépigmenter les zones de peau normale
- 25 résiduelle pour donner à l'ensemble de la peau une teinte blanche homogène.

On a ainsi cherché des substances qui n'interviennent pas dans le mécanisme de la mélanogénèse mais qui agissent en amont sur la tyrosinase en empêchant son activation et sont de ce fait beaucoup moins toxiques.

30

Divers agents dépigmentants ont ainsi été proposés dans l'art antérieur. En particulier, il a été démontré par la Demanderesse que certains dérivés d'aminophénol avaient la propriété d'inhiber la mélanogénèse même à faibles concentrations, sans faire preuve de cytotoxicité. Ces composés, qui sont décrits dans la demande de brevet

Elle a en outre pour l'objet l'utilisation de cette composition pour la fabrication d'une préparation dépigmentante et/ou blanchissante de la peau humaine, des poils ou des cheveux.

- 5 La présente invention se rapporte également à un procédé cosmétique de dépigmentation et/ou de blanchiment de la peau humaine, des poils ou des cheveux consistant à appliquer sur la peau, les poils ou les cheveux une composition selon l'invention.
- 10 Le dérivé d'aminophénol et l'hydroquinone sont présents, dans la composition selon l'invention, en une quantité telle qu'ils agissent en synergie pour conférer à la composition un effet dépigmentant supérieur à celui obtenu avec une composition ne renfermant que l'un de ces deux composés. Par exemple, le N-cholestéryloxy-carbonyl-4-para-aminophénol peut être présent en une quantité allant de 0,01 à 5% en poids, et
- 15 de préférence de 0,5 à 2,5% en poids, par rapport au poids total de la composition. De son côté, l'hydroquinone ou son dérivé peut être présent en une quantité allant de 0,1 à 2% en poids, préférentiellement de 0,5 à 1% en poids, par rapport au poids total de la composition.
- 20 La composition de l'invention peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique ou huileuse, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou huileux, d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide, d'une dispersion d'huile dans une phase aqueuse à l'aide de sphérules, ces
- 25 sphérules pouvant être des nanoparticules polymériques telles que les nanosphères et les nanocapsules ou, mieux, des vésicules lipidiques de type ionique et/ou non-ionique.

Selon une forme d'exécution préférée de l'invention, le N-cholestéryloxy-carbonyl-4-para-aminophénol peut être inclus dans les phases lamellaires de vésicules lipidiques

30 ioniques ou non ioniques, à cœur huileux ou aqueux. Ces vésicules peuvent être dispersées dans une phase aqueuse ou huileuse contenant l'hydroquinone ou l'un de ses dérivés. En variante, l'hydroquinone ou l'un de ses dérivés peut être encapsulée dans des vésicules, qui seront à cœur aqueux dans le cas de dérivés hydrosolubles ou à cœur huileux dans le cas de dérivés liposolubles.

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-20, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

- 5 Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyviniliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentonés, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe  
10 et les polyéthylènes.

- Comme actifs, on peut utiliser notamment les polyols, les vitamines, les agents kératolytiques et/ou desquamants, les agents apaisants et leurs mélanges. De préférence, la composition selon l'invention comprend au moins un filtre UV et/ou au  
15 moins un agent desquamant. En variante ou en plus, on peut également associer le N-cholestéryloxy-carbonyl-4-para-aminophénol et l'hydroquinone ou l'un de ses dérivés à d'autres agents dépigmentants, tels que l'acide kojique et ses dérivés, ce qui permet d'utiliser ces derniers à des doses moins élevées.

- 20 L'invention va maintenant être illustrée à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent. Dans ces exemples, les concentrations sont exprimées en pourcentage pondéral, sauf indication contraire.

#### **Exemple 1 : Test de dépigmentation - Mise en évidence de l'effet de synergie**

- 25 Un test biologique in vitro (inhibition de l'activité de la tyrosinase de champignon) a mis en évidence l'activité dépigmentante de l'association de composés selon l'invention.

- Ce test consiste à mesurer l'absorbance (densité optique DO) à 475 nm en fonction du  
30 temps pour l'hydroquinone dissoute (à différentes concentrations) dans de l'éthanol en présence d'un tampon phosphate, de 1 ml de L-tyrosine à  $2,0 \times 10^{-3}$  M dans un tampon phosphate, de 0,1 ml de L-Dopa à  $1,0 \times 10^{-4}$  M dans un tampon phosphate et de 50 µl de solution de tyrosinase de champignon à 1 g/l dans un tampon phosphate, par



## Exemple 2 (comparatif) : Test de dépigmentation

On a mis en œuvre le test décrit dans l'Exemple 1 ci-dessus, excepté que le N-éthylloxycarbonyl-4-para aminophénol a été substitué au N-cholestéryloxycarbonyl-4-para aminophénol.

Les résultats sont les suivants, où  $C_2$  indique la concentration en N-éthylloxycarbonyl-4-para aminophénol pour obtenir 25% d'inhibition de la mélanogénèse (solvant : éthanol) :

10  $C_1 = 8 \times 10^{-5} \text{ M}$

$C_2 = 1,25 \times 10^{-4} \text{ M}$

Mélange  $C_1 + C_2$  :

IC théorique = 49,2 %

15 IC obtenu = 29,4 %

Il ressort donc de ce test comparatif qu'aucun effet de synergie n'est observé pour cette association, alors que le dérivé d'aminophénol utilisé a une structure très proche de celle du N-cholestéryloxycarbonyl-4-para aminophénol testé dans l'Exemple 1. Sans vouloir être lié par cette théorie, il est probable que la plus faible activité de l'association ci-dessus soit le résultat d'une interaction physique et/ou chimique entre les deux molécules testées.

## 25 Exemple 3 : Crème anti-taches à base d'oléosomes

### Phase A :

- Distéarate de sucrose	2	%
- Stéarate de sorbitane oxyéthyléné à 4 moles d'oxyde d'éthylène	1,35	%
30 - Acide stéarique	1	%
- Triglycérides caprylique/caprique	7	%
- Cyclohexasiloxane	8	%
- Huiles végétales	7	%
- Filtre UV	2	%

	- Filtre UV	2	%
	- EDTA disodique	0,05	%
	- Gélifiants	4,25	%
	- Cyclohexasiloxane	10	%
5	- Glycérine	5	%
	- Sesquistéarate de méthylglucose	2	%
	- Alcool stéarylique et alcool cétéarylique oxyéthyléné (20 OE)	2	%
	- Huile de ricin hydrogénée oxyéthylénée (60 OE)	2,5	%
	- Eau déminéralisée	qsp 100	%

10

Ce fluide peut être utilisé en application topique quotidienne, afin d'obtenir un blanchiment de la peau.

#### Exemple 5 : Emulsion dépigmentante sans tensioactif

15

	- N-cholestéryloxy-carbonyl-4-para-aminophénol	0,5	%
	- Hydroquinone	0,5	%
	- Huiles végétales	13	%
	- Conservateurs	0,3	%
20	- Filtres UV	6	%
	- EDTA disodique	0,05	%
	- Copolymère isophtalate/sulfoisophtalate/ diméthylol cyclohexane/ diéthylène glycol	2	%
	- Cyclohexasiloxane	7	%
25	- Glycérine	5	%
	- Huile de ricin hydrogénée oxyéthylénée (60 OE)	2,5	%
	- Eau déminéralisée	qsp 100	%

Cette émulsion convient au blanchiment des peaux sensibles.

10. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 dans une préparation cosmétique dépigmentante et/ou blanchissante de la peau humaine, des poils ou des cheveux.

5

11. Utilisation de la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 pour la fabrication d'une préparation dépigmentante et/ou blanchissante de la peau humaine, des poils ou des cheveux.

10 12. Procédé cosmétique de dépigmentation et/ou de blanchiment de la peau, des poils et/ou des cheveux, consistant à appliquer la composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 9 sur la peau humaine, les poils et/ou les cheveux.

